

Verwendung von Desoxypeganin zur Behandlung schizophrener Psychosen

Schizophrenie ist eine tief greifende endogene psychiatrische Erkrankung (Psychose), die mit Veränderungen der Gedanken, der Wahrnehmung und des Verhaltens eines Betroffenen einhergeht.

Bei einer schizophrenen Psychose kann praktisch jede psychische Funktion verändert sein. Es zeigen sich eine Vielzahl von Beschwerden, die nicht bei allen Schizophrenie-Erkrankten gleich stark ausgeprägt sein müssen. Grundsätzlich wird bei den Schizophrenien zwischen Grundbeschwerden und akzessorischen Beschwerden unterschieden.

Zu den Grundbeschwerden, bei denen es sich um direkt von der schizophrenen Psychose verursachte Störungen handelt, zählen Denkstörungen, Störungen des Gefühlslebens (Affekt) und des Antriebs, Verlust der Wirklichkeit (Autismus) sowie die so genannte „Ich-Störung“, unter der das gespaltene Erleben der eigenen Persönlichkeit verstanden wird.

Zu den akzessorischen Symptomen, d. h. den Beschwerden, die die schizophrenen Patienten in Zusammenhang mit den Grundbeschwerden entwickeln können, gehören Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Manerismus und Größenwahn.

Psychotische Patienten verlieren ihre Fähigkeit, geistig und emotional mit anderen Menschen kommunizieren und fortlaufende Ereignisse in ihrem Inhalt und ihrer Bedeutung realistisch beurteilen zu können. Wesentlich ist, dass Schizophrene nicht in einer logischen, Ursache und Wirkung miteinander verknüpfenden Weise denken, die mit Ereignissen in der wirklichen Welt übereinstimmen. So können schizophrene Patienten bizarre Wahnvorstellungen haben, die jegliche Be-

ziehung zur Realität vermissen lassen. Schizophrene erleben auch Halluzinationen, die gewöhnlicherweise akustischer Natur sind.

Neben den angesprochenen Denkstörungen geht die Schizophrenie bei vielen Betroffenen auch mit schweren emotionalen Beeinträchtigungen einher, und sie leiden häufig unter Kontaktarmut und fürchten den Umgang mit anderen Menschen.

Die oben angeführten Schizophreniesymptome sind von emotionalen Störungen, die nicht nur bei Schizophrenie auftreten, abzugrenzen. Zu diesen „nonschizophrenie“ Symptomen werden Angst, Spannung, Erregtheit, Schuldgefühle, Depression, Desorientierung und psychosomatische Symptome gezählt.

Die Arten der Beschwerden bei Schizophrenie und bei anderen emotionalen Störungen sind einander sehr ähnlich und können oft nicht unterschieden werden. Daher wurde ein Katalog mit spezifischen Richtlinien für die Diagnose von Schizophrenie entwickelt, der auf dem Fehlen oder Auftreten konkreter, leicht beobachtbarer Verhaltensweisen basiert. So ist für die Diagnose einer Schizophrenie gemäß Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) mindestens ein eindeutiges Symptom aus der Gruppe von Symptomen notwendig, die aus

1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung;
2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen;
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen; und
4. Anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn

besteht, oder es müssen mindestens zwei Symptome aus der Gruppe vorliegen, die aus

5. anhaltenden Halluzination jeder Sinnesmodalität;

6. Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss;

7. Katatone Symptome wie Erregung, Halterungsstereotypien; Negativismus oder Stupor; und

8. „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte

besteht. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Ursachen der schizophrenen Symptome auch von anderen Entstehungsmöglichkeiten wie etwa Drogen- und Medikamentenmissbrauch, Hirntumore und anderen neurologische Erkrankungen abzugrenzen sind.

Schätzungsweise leidet 1 % der Weltbevölkerung an einer klassischen Schizophrenie, d. h. einer Form dieser Psychose, bei der die Symptome so massiv und eindeutig sind, dass es keine diagnostischen Zweifel gibt.

Die genauen Ursachen einer schizophrenen Erkrankung sind noch unbekannt, jedoch spielen die chemischen Botenstoffe, welche die Nervensignale weiterleiten (Neurotransmitter) eine entscheidende Rolle. Früher nahm man an, dass die Schizophrenie eine Folge der Überproduktion am Neurotransmitter Dopamin sei. Spätere Untersuchungen wiesen jedoch darauf hin, dass ein Teil der Signaltransduktionswege des Dopamins überaktiv ist. So wurde nachgewiesen, dass die zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzten Neuroleptika die Wirkung des Dopamins im Gehirn durch Bindung an postsynaptische Dopaminrezeptoren aufheben.

In der bei weitem überwiegenden Zahl von entsprechenden Untersuchungen wurde in Übereinstimmung mit der Hypothese eines überaktiven Dopamin-Signaltransduktionsweges eine verringerte oder unveränderte Monoaminoxidaseaktivität bei Schizophrenie-Patienten gegenüber nicht schizophrenen Probanden festgestellt. Im Gegensatz zu den meisten Untersuchungen konnten Lewine und Meltzer eine signifikante posi-

tive Korrelation zwischen den negativen Symptomen und der Aktivität der Monoaminoxidase aus den Blutplättchen männlicher, nicht behandelter Schizophrener nachweisen (Lewine, R.J. und Meltzer, H.Y., Psychiatry Res. 12, 99-109 (1984)). Auch Schildkraut und Mitarbeiter fanden eine erhöhte Monoaminoxidase-Aktivität in den Blutplättchen von Patienten, die unter schizophreniebezogener Depression litten (Schildkraut et al., Schizophr Bull. 6, 220-225 (1980); Schildkraut et al., Am J Psychiatry 135, 110-112 (1978)).

Daneben gab es in jüngerer Zeit Hinweise aus epidemiologischen Analysen und Verhaltensstudien, die auch eine Rolle neuronaler nikotinischer Rezeptoren (nAChR) bei der Pathogenese neurologischer Erkrankungen einschließlich der Schizophrenie vermuten lassen. So wurde von einer Verringerung nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren bei Schizophrenen berichtet und insbesondere der Alpha-7-Subtyp der nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren wird als für eine schizophrene Erkrankung relevant angesehen. Diese Beobachtungen führten zu einem Interesse an allosterischen Modulatoren nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren, wie beispielsweise Galanthamin, zur Behandlung neurologischer Erkrankungen, die mit einer veränderten Funktion oder Expression nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren in Zusammenhang stehen könnten (Deutsch, S.I. et al., Life Sciences 73, 2333-2361 (2003)).

Neben der psychotherapeutischen Betreuung bildet die Pharmakotherapie mit Antipsychotika, vorwiegend mit Neuroleptika, die Grundlage der Behandlung von schizophrenen Psychosen. Mit der Gabe von Psychopharmaka können die Symptome einer Schizophrenie gelindert werden. Die Neuroleptika können die Gespanntheit vermindern und den Patienten befähigen, über seinen Wahn hinaus mit anderen Menschen umzugehen, so dass die Prognose bei mehr als 50% der von Schizophrenie Betroffenen günstig ist. Diese können sich wieder

in das soziale Umfeld eingliedern und auch wieder arbeiten. Die Schizophrenie heilen können die Psychopharmaka jedoch nicht.

Die bestehenden Pharmakotherapien haben zudem die Nachteile, dass erhebliche Nebenwirkungen auftreten. So wiesen die Neuroleptika eine lange Liste von starken Nebenwirkungen wie Bewegungsstörungen, unwillkürliche Muskelzuckungen Dämpfung des Empfindens, Müdigkeit, Antriebslosigkeit und Gewichtszunahme auf, von denen die meisten mit Ausnahme der unwillkürlichen Muskelzuckungen nach Absetzen des Medikaments zwar wieder verschwinden. Jedoch lässt das Auftreten der Nebenwirkungen auch erkennen, dass noch immer ein Bedarf an besseren Pharmakotherapeutika besteht, die weniger Nebenwirkungen aufweisen, deren Nebenwirkungen nicht so gravierend sind oder mit denen die Symptome einer schizophrenen Psychose nicht nur unterdrückt, sondern die Erkrankung sogar geheilt werden kann.

Ziel der vorliegenden Erfindung war es daher, Wirkstoffe für die Entwicklung verbesserter Psychopharmaka zur Behandlung schizophrener Psychosen bereitzustellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch die Verwendung von Desoxypeganin zur Behandlung der Schizophrenie oder zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Schizophrenie gelöst.

Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin), ein Alkaloid der Summenformel $C_{11}H_{12}N_2$, kommt in Pflanzen der Familie Zygophyllaceae vor. Die Gewinnung von Desoxypeganin erfolgt vorzugsweise durch Isolierung aus der Steppenraute (*Peganum harmala*) oder durch chemische Synthese. Es ist der pharmazeutischen Wissenschaft aus der Literatur sowie insbesondere durch Patentschriften bekannt.

Die DE-A 199 06 978 bzw. WO 00/48582 beschreibt auf Desoxy-peganin basierende Arzneimittel zur Therapie der Drogensucht und Drogenabhängigkeit.

Die DE-A 199 06 979 bzw. WO 00/48445 beschreibt auf Desoxy-peganin basierende Arzneimittel zur Therapie der Nikotinabhängigkeit.

Die DE-A 199 06 975 bzw. WO 00/48599 beschreibt die Verwendung von Desoxypeganin zur Therapie der Alzheimer'schen Demenz.

In der DE-A 101 63 667 bzw. WO 03/053445 wird die Verwendung von Desoxypeganin zur Behandlung der klinischen Depression offenbart.

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften wird Desoxypeganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe gezählt. Dass Desoxypeganin nicht nur die Acetylcholinesterase, sondern daneben auch Monoaminoxidasen hemmt, ist aus den angeführten Veröffentlichungen in allgemeiner Hinsicht bekannt. Die Monoaminoxidase hemmende Wirkung des Desoxypeganins wird dabei durchgängig als eine bloß ergänzende Wirkung beschrieben, welche die als hauptsächlich betrachtete Acetylcholinesterase-Hemmwirkung des Desoxypeganins verstärken soll.

Aufgrund seines doppelten Wirkmechanismus soll Galanthamin vorzugsweise zur Behandlung oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer schizophrenen Psychose verwendet werden, die mit einer erhöhten Monoaminoxidase-Aktivität und/oder verringerten Funktionalität (verringerte Aktivität oder verringerte Expression) nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren, insbesondere des Alpha 7-Subtyps, in Zusammenhang steht.

Die Verabreichung von Desoxypeganin kann peroral oder parenteral erfolgen. Für die orale Verabreichung können bekannte Darreichungsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pastillen verwendet werden. Daneben kommen auch flüssige oder halbflüssige Darreichungsformen, beispielsweise als Trinklösungen in Betracht, wobei der Wirkstoff als Lösung oder Suspension vorliegt. Als Löse- oder Suspendierungsmittel können Wasser, wässrige Medien oder pharmakologisch unbedenkliche Öle (vegetabilische oder Mineralöle) verwendet werden.

Vorzugsweise sind die Desoxypeganin enthaltenden Arzneimittel als Depot-Arzneimittel formuliert, welche in der Lage sind, diesen Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise an den Organismus abzugeben.

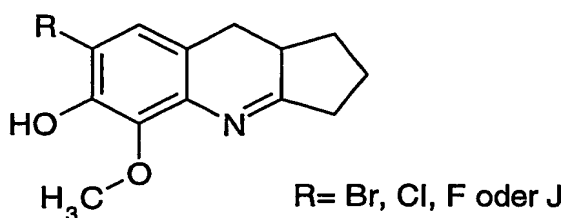
Darüber hinaus kann Desoxypeganin nach der Erfindung auch rektal (beispielsweise durch Einführung von Suppositorien), inhalativ (durch Einatmen von Aerosolen mit definierter Konzentration und Größenverteilung der Partikel), transdermal (durch wirkstoffhaltige Pflaster, Einreibellösungen, Gele usw.), transmucosal (im Sinne einer Resorption durch die Mund- und Nasenschleimhaut, wobei der Wirkstoff in der Mundhöhle durch Lösung im Speichel freigesetzt wird, oder durch Sprühlösungen und dergleichen in die Nase eingebracht wird), mittels implantierter Behältnisse (die den Wirkstoff passiv-osmotisch oder gesteuert mittels Minipumpen oder dgl. freisetzen), durch intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Injektion und intrazerebroventrikulär verabreicht werden.

In Zusammenhang mit parenteraler Verabreichung können transdermale oder transmucosale Darreichungsformen besonders vorteilhaft für die erfindungsgemäße Verabreichung von Desoxypeganin verwendet werden, insbesondere klebende

transdermale therapeutische Systeme (Wirkstoffpflaster), wie sie spezifisch für Desoxypeganin in DE-A 199 06 977 beschrieben sind. Diese ermöglichen es, den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise über die Haut an den zu behandelnden Patienten abzugeben.

Nach der Erfindung kann Desoxypeganin sowohl in Form seiner freien Base als auch als Säureadditionssalz zur Behandlung verwendet werden; als Salze werden Desoxypeganinhydrochlorid und Desoxypeganinhydrobromid bevorzugt. Daneben können auch Salze anderer pharmakologisch akzeptabler Säuren verwendet werden, z. B. Citrat, Tartrat oder Acetat.

In gleicher Weise sind anstelle von Desoxypeganin auch dessen in der Literatur beschriebene Derivate zu verstehen, insoweit diese gleichzeitig Hemmstoffe der Acetylcholinesterase und von Monoaminooxidasen sind. Dazu zählen das in *Synthetic Commun.* 25(4), 569-572 (1995) beschriebene 7-Bromdesoxypeganin, ebenso die in *Drug Des. Disc.* 14, 1-14 (1996) beschriebenen 7-Halo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganine der allgemeinen Formel



7-Brom-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin
7-Chlor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin
7-Fluor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin
7-Jod-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin

Des weiteren sind auch die in *Ind. J. Chem.* 24B, 789-790 (1985) beschriebenen Derivate des Desoxypeganins verwend-

bar, nämlich 1,2,3,9-Tetrahydro-6,7-methylenedioxyppyrrulo[2,1-b]chinazolin und 2,3-Dihydro-6,7-dimethoxyppyrrulo[2,1-b]chinazolin-9(1H)-on.

Die Arzneiformen, welche gemäß vorliegender Erfindung zur Verabreichung von Desoxypeganin verwendet werden, können einen oder mehrere folgender Zusatzstoffe enthalten:

- Antioxydantien, Synergisten, Stabilisatoren;
- Konservierungsmittel;
- Geschmackskorrigentien;
- Färbemittel;
- Lösemittel, Lösungsvermittler;
- Tenside (Emulgatoren, Solubilisatoren, Benetzer, Entschäumer);
- Viskositäts- und Konsistenzbeeinflusser, Gelbildner;
- Resorptionsbeschleuniger;
- Adsorptionsmittel, Feuchthaltemittel, Gleitmittel;
- Zerfalls- und Lösungsbeeinflusser, Füllmittel (Streckmittel), Peptisatoren;
- Freisetzungsverzögerer.

Diese Aufzählung ist nicht abschließend; die in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Desoxypeganin wird vorzugsweise in einer Arzneizubereitung verabreicht, welche den Wirkstoff in Anteilen von 0,1 bis 90 Gew.-%, besonders bevorzugt in Anteilen von 2 bis 20 Gew.-%, enthält, jeweils berechnet als freies Desoxypeganin. Die erfindungsgemäß verwendeten desoxypeganinhaltigen Arzneizubereitungen können darüber hinaus die Zusatzstoffe wie Hilfsstoffe, Trägerstoffe und/oder Stabilisatoren in den dem Fachmann bekannten Mengen enthalten.

Die täglich verabreichte Dosis liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 100 mg, insbesondere von 10 bis 50 mg. Sie ist in Abhängigkeit von den individuellen Voraussetzungen entsprechend einzustellen.

ANSPRÜCHE

1. Verwendung von Desoxypeganin, als freie Base oder als Säureadditionssalz, oder eines Derivats des Desoxypeganins, insoweit dieses gleichzeitig Hemmstoff der Acetylcholin-esterase und der Monoaminoxidase ist, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer schizophrenen Psychose.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel den Wirkstoff Desoxypeganin in Anteilen von 0,1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 20 Gew.-%, berechnet als freies Desoxypeganin, enthält.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel eine Depotwirkung aufweist.

4. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel ein oral verabreichbares Arzneimittel ist.

5. Verwendung einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel ein parenteral verabreichbares Arzneimittel ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel ein transdermal verabreichbares Arzneimittel ist.

7. Verwendung von Desoxypeganin, als freie Base oder als Säureadditionssalz, oder eines Derivats des Desoxypeganins, insoweit dieses gleichzeitig Hemmstoff der Acetylcholin-esterase und der Monoaminoxidase ist, zur Behandlung einer schizophrenen Psychose.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die verabreichte Dosis im Bereich von 0,1 bis 100 mg, vorzugsweise 10 bis 50 mg, pro Tag liegt.

9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin in einer Arzneizubereitung verabreicht wird, welche den Wirkstoff in Anteilen von 0,1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 20 Gew.-%, berechnet als freies Desoxypeganin, enthält.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin in einer Arzneizubereitung verabreicht wird, die eine Depotwirkung aufweist.

11. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin oral verabreicht wird.

12. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin parenteral verabreicht wird.

13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin transdermal verabreicht wird.

14. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die schizophrene Psychose mit einer erhöhten Monoaminoxidase-Aktivität und/oder verringerten Funktionalität (verringerte Aktivität oder verringerte Expression) nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren, insbesondere des Alpha 7-Subtyps, in Zusammenhang steht.

15. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Derivat des Desoxypeganins, insoweit dieses gleichzeitig Hemmstoff der Acetylcholin-esterase und der Monoaminoxidase ist, aus der Gruppe aus-

gewählt ist, die aus 7-Bromdesoxypeganin, 7-Brom-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Chlor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Fluor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Jod-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 1,2,3,9-Tetrahydro-6,7-methylenedioxyppyrrulo[2,1-b]chinazolin und 2,3-Dihydro-6,7-dimethoxyppyrrulo[2,1-b]chinazolin-9(1H)-on besteht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/33 A61K35/78		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VOVIN R Y ET AL: "CORRECTION OF AKINETIC-ABULIC SYNDROME IN SCHIZOPHRENICS USING CHOLINOTROPIC DRUGS" ZURNAL NEVROPATOLOGII I PSIHIATRII IMENI S.S. KORSKOVA, IZDATEL'STVO MEDITSINA, MOSCOW, RU, vol. 91, no. 2, February 1991 (1991-02), pages 111-115, XP001119113 ISSN: 0044-4588 abstract	1-15
Y	US 5 633 238 A (SNORRASON ET AL) 27 May 1997 (1997-05-27) claims 1-24 <div style="text-align: center;">-/--</div>	1-15
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*&* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center;">3 May 2005</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center;">17/05/2005</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center;">Heller, D</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/012605

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/007966 A (HF ARZNEIMITTELFORSCHUNG GMBH; MOORMANN, JOACHIM; MUCKE, HERMANN; OPIT) 30 January 2003 (2003-01-30) page 1, lines 5-7 page 3, lines 15-23 page 10, lines 3-6 -----	1-15
Y	DE 199 06 977 C1 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG) 15 June 2000 (2000-06-15) the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012605

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5633238	A	27-05-1997	
		US 5589475 A	31-12-1996
		AT 178791 T	15-04-1999
		AU 663086 B2	28-09-1995
		AU 1873692 A	30-12-1992
		AU 1886392 A	30-12-1992
		CA 2103022 A1	15-11-1992
		CA 2468449 A1	26-11-1992
		DE 69228928 D1	20-05-1999
		DE 69228928 T2	28-10-1999
		WO 9220328 A2	26-11-1992
		DK 584285 T3	25-10-1999
		EP 0515302 A1	25-11-1992
		EP 0584285 A1	02-03-1994
		EP 0879596 A2	25-11-1998
		ES 2129450 T3	16-06-1999
		GR 3030046 T3	30-07-1999
		IE 921548 A1	18-11-1992
		IE 990887 A1	13-12-2000
		JP 6507621 T	01-09-1994
		JP 2002326959 A	15-11-2002
		NO 934103 A	12-11-1993
		NO 983939 A	12-11-1993
		NZ 242743 A	24-02-1997
		US 5336675 A	09-08-1994
		AT 183084 T	15-08-1999
		AU 658424 B2	13-04-1995
		CA 2062094 A1	15-11-1992
		CA 2108880 A1	15-11-1992
		DE 69229781 D1	16-09-1999
		DE 69229781 T2	05-01-2000
		WO 9220327 A1	26-11-1992
		DK 584185 T3	07-02-2000
		EP 0515301 A2	25-11-1992
		EP 0584185 A1	02-03-1994
		ES 2134215 T3	01-10-1999
		GR 3031559 T3	31-01-2000
		IE 921547 A1	18-11-1992
		JP 3291730 B2	10-06-2002
		JP 6507617 T	01-09-1994
		NO 934104 A	12-11-1993
		NZ 242744 A	24-02-1997
		US 5312817 A	17-05-1994
		ZA 9203505 A	24-02-1993
		ZA 9203506 A	24-02-1993
WO 03007966	A	30-01-2003	
		DE 10134038 A1	06-02-2003
		BR 0211323 A	30-11-2004
		CA 2452432 A1	30-01-2003
		CN 1527712 A	08-09-2004
		CZ 20040019 A3	12-05-2004
		WO 03007966 A1	30-01-2003
		EP 1404341 A1	07-04-2004
		HU 0401013 A2	30-08-2004
		JP 2005502633 T	27-01-2005
		MX PA04000344 A	04-05-2004
		SK 112004 A3	08-06-2004
		US 2004167145 A1	26-08-2004
		ZA 200400305 A	24-05-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012605

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19906977	C1	15-06-2000	
		AU 3551900 A	04-09-2000
		WO 0048579 A1	24-08-2000
		EP 1152751 A1	14-11-2001
		JP 2002537244 T	05-11-2002
		US 6558696 B1	06-05-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012605

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/33 A61K35/78		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	VOVIN R Y ET AL: "CORRECTION OF AKINETIC-ABULIC SYNDROME IN SCHIZOPHRENICS USING CHOLINOTROPIC DRUGS" ZURNAL NEVROPATOLOGII I PSIHIIATRII IMENI S.S. KORSKOVA, IZDATEL'STVO MEDITSINA, MOSCOW, RU, Bd. 91, Nr. 2, Februar 1991 (1991-02), Seiten 111-115, XP001119113 ISSN: 0044-4588 Zusammenfassung	1-15
Y	US 5 633 238 A (SNORRASON ET AL) 27. Mai 1997 (1997-05-27) Ansprüche 1-24	1-15
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 3. Mai 2005		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 17/05/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Heller, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012605

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
Y	WO 03/007966 A (HF ARZNEIMITTELFORSCHUNG GMBH; MOORMANN, JOACHIM; MUCKE, HERMANN; OPIT) 30. Januar 2003 (2003-01-30) Seite 1, Zeilen 5-7 Seite 3, Zeilen 15-23 Seite 10, Zeilen 3-6 -----	1-15
Y	DE 199 06 977 C1 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG) 15. Juni 2000 (2000-06-15) das ganze Dokument -----	1-15

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012605

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5633238	A	27-05-1997	US 5589475 A	31-12-1996
			AT 178791 T	15-04-1999
			AU 663086 B2	28-09-1995
			AU 1873692 A	30-12-1992
			AU 1886392 A	30-12-1992
			CA 2103022 A1	15-11-1992
			CA 2468449 A1	26-11-1992
			DE 69228928 D1	20-05-1999
			DE 69228928 T2	28-10-1999
			WO 9220328 A2	26-11-1992
			DK 584285 T3	25-10-1999
			EP 0515302 A1	25-11-1992
			EP 0584285 A1	02-03-1994
			EP 0879596 A2	25-11-1998
			ES 2129450 T3	16-06-1999
			GR 3030046 T3	30-07-1999
			IE 921548 A1	18-11-1992
			IE 990887 A1	13-12-2000
			JP 6507621 T	01-09-1994
			JP 2002326959 A	15-11-2002
			NO 934103 A	12-11-1993
			NO 983939 A	12-11-1993
			NZ 242743 A	24-02-1997
			US 5336675 A	09-08-1994
			AT 183084 T	15-08-1999
			AU 658424 B2	13-04-1995
			CA 2062094 A1	15-11-1992
			CA 2108880 A1	15-11-1992
			DE 69229781 D1	16-09-1999
			DE 69229781 T2	05-01-2000
			WO 9220327 A1	26-11-1992
			DK 584185 T3	07-02-2000
			EP 0515301 A2	25-11-1992
			EP 0584185 A1	02-03-1994
			ES 2134215 T3	01-10-1999
			GR 3031559 T3	31-01-2000
			IE 921547 A1	18-11-1992
			JP 3291730 B2	10-06-2002
			JP 6507617 T	01-09-1994
			NO 934104 A	12-11-1993
			NZ 242744 A	24-02-1997
			US 5312817 A	17-05-1994
			ZA 9203505 A	24-02-1993
			ZA 9203506 A	24-02-1993
WO 03007966	A	30-01-2003	DE 10134038 A1	06-02-2003
			BR 0211323 A	30-11-2004
			CA 2452432 A1	30-01-2003
			CN 1527712 A	08-09-2004
			CZ 20040019 A3	12-05-2004
			WO 03007966 A1	30-01-2003
			EP 1404341 A1	07-04-2004
			HU 0401013 A2	30-08-2004
			JP 2005502633 T	27-01-2005
			MX PA04000344 A	04-05-2004
			SK 112004 A3	08-06-2004
			US 2004167145 A1	26-08-2004
			ZA 200400305 A	24-05-2004

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012605

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19906977 C1	15-06-2000	AU 3551900 A	04-09-2000
		WO 0048579 A1	24-08-2000
		EP 1152751 A1	14-11-2001
		JP 2002537244 T	05-11-2002
		US 6558696 B1	06-05-2003
<hr/>			